

DOCKET NO.: 259601US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Robert PARKER, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/04288

INTERNATIONAL FILING DATE: April 25, 2003

FOR: PREPARATION OF ORGANIC ALKYNE COMPOUNDS

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

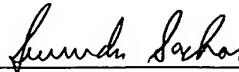
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Germany	102 19 201.4	29 April 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/04288. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

10/511761

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 09 MAY 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

BEST AVAILABLE COPY

Aktenzeichen:

102 19 201 1

Anmeldetag:

29. April 2002

Anmelder/Inhaber:

BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/DE

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von organischen
Alkinverbindungen

IPC:

C 07 B, C 07 C, C 07 D

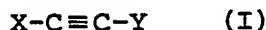
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. November 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Waasmaier

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen
5 der Formel I



- 10 durch Umsetzung von organischen Halogenverbindungen der Formel Ia



mit organischen terminalen Alkinverbindungen der Formel Ib

15

- 20 wobei X und Y gleiche oder verschiedene organische Reste bedeuten,
in inerten Lösungsmitteln unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung,
in Gegenwart mindestens einer Metallverbindung und mindestens
25 einer Base,
dadurch gekennzeichnet, dass Hal für Chlor oder Brom steht.
- 30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in Gegenwart mindestens einer Metallverbindung durchgeführt wird, welche ein Metall ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Magnesium, Calcium, Strontium, Barium, Titan, Zirkonium, Hafnium, Eisen, Ruthenium, Osmium, Kobalt, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium, Platin, Kupfer, Silber, Gold, Zink, Cadmium und Quecksilber enthält.

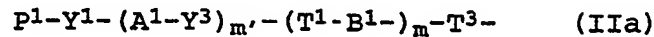
- 35 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in Gegenwart einer Kupferverbindung durchgeführt wird.
- 40 4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass X und Y gleiche oder verschiedene gesättigte oder ungesättigte carbo- oder heterocyclische Reste enthaltende organische Reste bedeuten, in welchen sowohl -Hal als auch $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-$ direkt an die gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Reste gebunden sind.
- 45

2

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

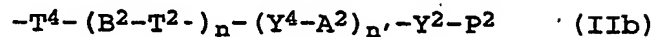
X einem Rest der Formel IIa

5



und

- 10 Y einem Rest der Formel IIb



entspricht, in welchen bedeuten

15

~~P¹, P² unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aryl, eine~~

polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe oder ein Rest, welcher eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe trägt,

20

oder

25

P¹ und/oder P² entsprechen jeweils einem Rest P^{1'} und/oder P^{2'}, welcher eine unter den Umsetzungsbedingungen stabile Vorläufergruppe bezeichnet, die zu den entsprechenden polymerisierbaren oder zur Polymerisation geeigneten Gruppen P¹ und/oder P² oder den Resten P¹ und/oder P², welche eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe tragen, umgesetzt oder durch diese substituiert werden können,

30

Y¹, Y², Y³, Y⁴ unabhängig voneinander eine chemische Einfachbindung, -O-, -S-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-N(R)-, - (R)N-CO-, -O-CO-O-, -O-CO-N(R)-, - (R)N-CO-O- oder

35

- (R)N-CO-N(R)-,

B¹, B² unabhängig voneinander eine chemische Einfachbindung, -C≡C-, -O-, -S-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-N(R)-, - (R)N-CO-, -O-CO-O-, -O-CO-N(R)-, - (R)N-CO-O- oder

40

- (R)N-CO-N(R)-,

R unabhängig voneinander und unabhängig von der jeweiligen Bedeutung in Y¹ bis Y⁴, B¹ und B² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

45

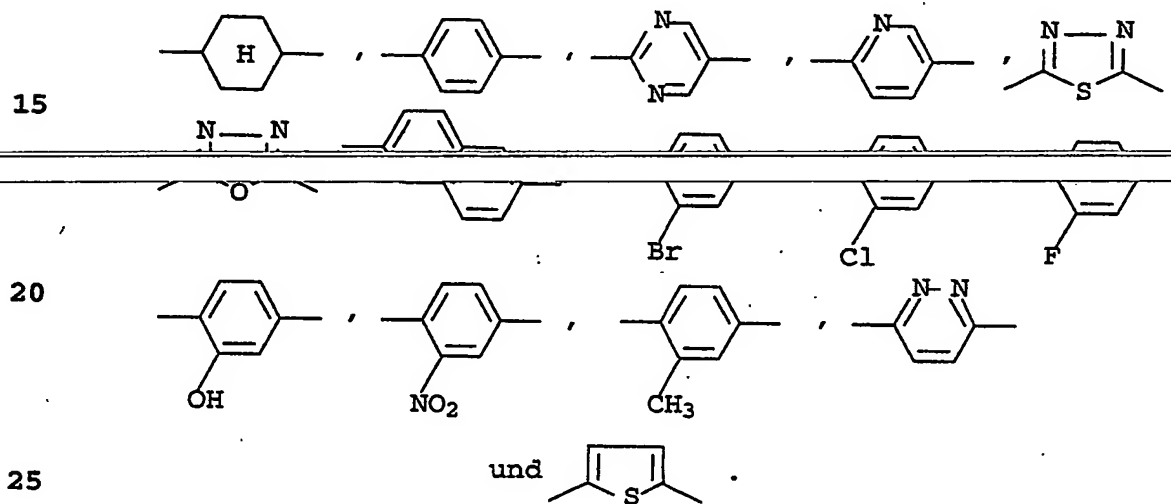
3

A¹, A² unabhängig voneinander Spacer mit ein bis 30 Kohlenstoffatomen,

5 T¹, T², T³, T⁴ unabhängig voneinander zweiwertige gesättigte oder ungesättigte carbo- oder heterocyclische Reste und

m', m, n', n unabhängig voneinander 0 oder 1.

10 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste T¹ bis T⁴ in den Formeln IIa und IIb ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus



7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als inertes Lösungsmittel Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon oder eine Mischung aus beiden verwendet wird.

30

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als inertes Lösungsmittel Dimethylformamid verwendet wird.

35

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als mindestens eine Base eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkalicarbonaten, Alkaliphosphaten und Tri(C₁-C₄-alkyl)aminen verwendet wird.

40

10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Base mindestens ein Alkalicarbonat verwendet wird.

45

4

11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Base Kaliumcarbonat verwendet wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

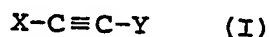
45

Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen der Formel I

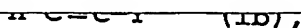


10

durch Umsetzung von organischen Halogenverbindungen der Formel Ia



15 mit organischen terminalen Alkinverbindungen der Formel Ib



wobei X und Y gleiche oder verschiedene organische Reste bedeuten
20 und Hal für Chlor oder Brom steht, in inerten Lösungsmitteln unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung, in Gegenwart mindestens einer Metallverbindung und mindestens einer Base.

Unter den üblichen Bedingungen der Sonogashira-Reaktion werden
25 Aryl- oder Alkenylhalogenide unter Katalyse mit Palladium- und Kupfersalzen bei erhöhter Temperatur mit terminalen Alkinverbindungen zu entsprechend substituierten Alkinverbindungen umgesetzt.

30 Eine deutliche Herabsetzung der Reaktionsdauer lässt sich erzielen, wenn man die Umsetzung unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung durchführt.

So beschreiben J.-X. Wang et al. (J. Chem. Research (S), 2000, S.
35 536 - 537) Umsetzungen von verschiedenen terminalen Alkinen mit organischen Iodverbindungen in Gegenwart von Kupfer(I)iodid/Triphenylphosphin und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid (DMF). Die in dieser Publikation in Tabelle 2 aufgeführte Gegenüberstellung der Umsetzungen, einerseits unter Rückfluss des DMF, andererseits
40 unter Einwirkung einer Mikrowellenstrahlungsquelle mit einer Leistung von 375 W, zeigt in eindrucksvoller Weise, dass, bei vergleichbaren Ausbeuten, in letzterem Fall die Reaktionen um Faktoren von 48 bis 144 schneller verlaufen als in ersterem Fall.

45 Untersuchungen zur lösungsmittelfreien Umsetzung von Aryl-, Heteroaryl- und Vinyljodiden mit terminalen Alkinen in Gegenwart von Palladium/Kupfer(I)iodid/Triphenylphosphin und auf Aluminiumoxid

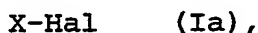
geträgertem Kaliumfluorid unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung sind von G.W. Kabalka et al. (Tetrahedron Lett. 41, 2000, S. 5151 - 5154) durchgeführt worden. Die Autoren erwähnen hierbei (S. 5152), dass Arylchloride und -bromide nicht reagierten und 5 die Ausgangsmaterialien unverändert zurückerhalten worden seien.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass sich auch organische Chlor- und Bromverbindungen in guten bis sehr guten Ausbeuten mit terminalen organischen Alkinverbindungen zu Alkinderivaten 10 umsetzen lassen.

Dementsprechend wurde ein Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen der Formel I



durch Umsetzung von organischen Halogenverbindungen der Formel Ia



20

mit organischen terminalen Alkinverbindungen der Formel Ib



25 wobei X und Y gleiche oder verschiedene organische Reste bedeuten,

in inerten Lösungsmitteln unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung,

30

in Gegenwart mindestens einer Metallverbindung und mindestens einer Base, gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass Hal für Chlor oder Brom steht.

35 Unter inerten Lösungsmitteln sind hierbei solche Flüssigkeiten oder Flüssigkeitsgemische zu verstehen, welche unter den Umsetzungsbedingungen weder mit den Edukten noch mit den Produkten reagieren.

40 Insbesondere handelt es sich bei solchen inerten Lösungsmitteln um polare, aprotische Flüssigkeiten, da bei Verwendung von protischen Flüssigkeiten mit unerwünschten, durch Protonierung ausgelösten Nebenreaktionen gerechnet werden muss.

45 Vereinfachend wird im Folgenden auch dann von "Lösungsmittel" bzw. von "lösen" usw. gesprochen, selbst wenn im Einzelfall beispielsweise die verwendete(n) Base(n) oder Metallverbindung(en)

nicht vollständig gelöst sind, sondern in Suspension (oder Emulsion) vorliegen.

Als Metallverbindungen kommen vorzugsweise solche in Betracht, welche ein Metall ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Magnesium, Calcium, Strontium, Barium, Titan, Zirkonium, Hafnium, Eisen, Ruthenium, Osmium, Kobalt, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium, Platin, Kupfer, Silber, Gold, Zink, Cadmium und Quecksilber enthalten. Besonders bevorzugt werden Kupferverbindungen verwendet.

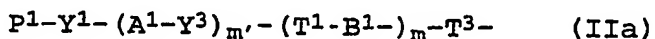
Hervorzuheben sind als Metallverbindungen die Halogenide, insbesondere die Chloride und Bromide, aber auch die Iodide, der genannten Metalle. Sofern diese Halogenide Addukte mit Triarylphosphinen, wie beispielsweise Triphenylphosphin, bilden, werden sie in vorteilhafter Weise in Form dieser Addukte

Als Metallverbindungen sollen darüberhinaus auch Metalle selbst, insbesondere die bereits genannten Metalle in elementarer Form verstanden werden. Desweiteren können auch Kombinationen mehrerer Metallverbindungen, mehrerer Metalle, aber auch Kombinationen von Metallen und Metallverbindungen zur Verwendung kommen. Die in der Umsetzung katalytisch aktive metallhaltige Spezies muss nicht notwendigerweise mit den eingesetzten Metallverbindungen identisch sein, sondern kann auch erst durch Reaktion mit den Edukten und/oder der Base/den Basen in situ entstehen.

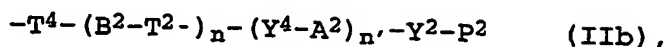
Unter organischen Resten X und Y sind gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, sowie Kohlenwasserstoffreste zu verstehen, welche sowohl gesättigte als auch ungesättigte Molekülteile enthalten. Darüberhinaus können in den Kohlenwasserstoffresten auch übliche Heteroatome, wie etwa Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom oder auch Iod enthalten sein. Die organischen Reste X und Y besitzen üblicherweise Molmassen bis etwa 600 g/mol. Im Einzelfall können die Molmassen der Reste X und Y jedoch auch höher sein.

Bevorzugte organische Reste X und Y enthalten gesättigte oder ungesättigte carbo- oder heterocyclische Reste, in welchen sowohl -Hal, d.h. Chlor oder Brom, als auch $H-C\equiv C-$ direkt an die gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Reste gebunden sind.

Insbesondere entspricht X einem Rest der Formel IIa



und Y einem Rest der Formel IIb



5 in welchen

10 P^1 , P^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe oder ein Rest, welcher eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe trägt,

oder

15 P^1 und/oder P^2 entsprechen jeweils einem Rest P^1' und/oder P^2' , welcher eine unter den Umsetzungsbedingungen stabile Vorläufergruppe bezeichnet, die zu den entsprechenden

20 ~~oder zur Polymerisation geeigneten Gruppen P^1 und/oder P^2 oder den Resten P^1 und/oder P^2 , welche eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe tragen, umgesetzt werden können,~~

25 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 unabhängig voneinander eine chemische Einfachbindung, -O-, -S-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-N(R)-, -(R)N-CO-, -O-CO-O-, -O-CO-N(R)-, -(R)N-CO-O- oder -(R)N-CO-N(R)-,

B^1 , B^2 unabhängig voneinander eine chemische Einfachbindung, -C \equiv C-, -O-, -S-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-N(R)-, -(R)N-CO-, -O-CO-O-, -O-CO-N(R)-, -(R)N-CO-O- oder -(R)N-CO-N(R)-,

30 R unabhängig voneinander und unabhängig von der jeweiligen Bedeutung in Y^1 bis Y^4 , B^1 und B^2 Wasserstoff oder C_1 - C_4 - Alkyl,

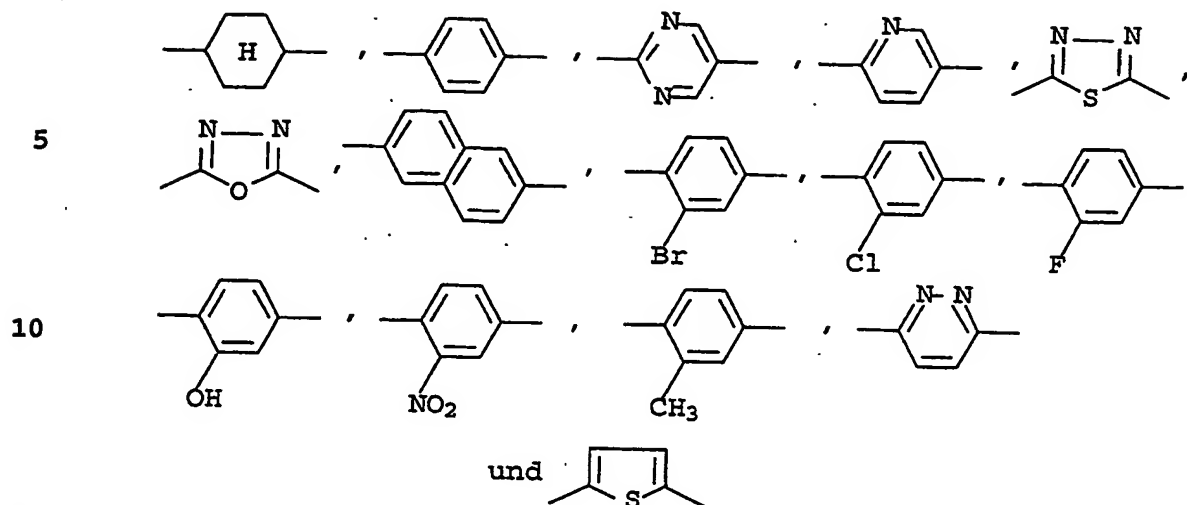
A^1 , A^2 unabhängig voneinander Spacer mit ein bis 30 Kohlenstoffatomen,

35 T^1 , T^2 , T^3 , T^4 unabhängig voneinander zweiwertige gesättigte oder ungesättigte carbo- oder heterocyclische Reste und

40 m' , m , n' , n unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten.

Als Reste T^1 bis T^4 in den Formeln IIa und IIb kommen insbesondere solche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

5



in Betracht.

Für P¹ und P² in Formel I sind als C₁-C₁₂-Alkyl verzweigte oder unverzweigte C₁-C₁₂-Alkylketten zu nennen, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl und n-Dodecyl.

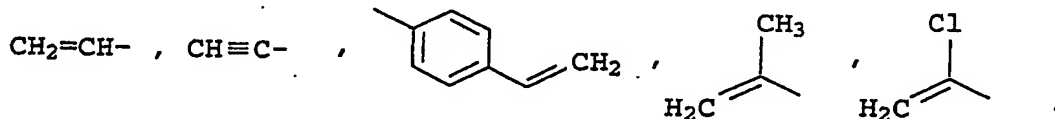
30

Bevorzugtes Alkyl für P¹ und P² sind die verzweigten oder unverzweigten C₁-C₆-Alkylketten, wie etwa Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl und n-Hexyl.

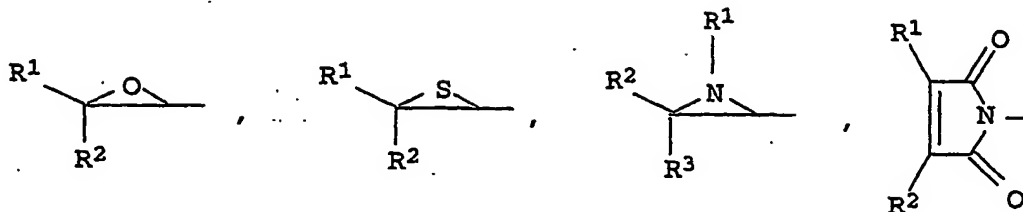
35

Als polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe oder als Rest, welcher eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe trägt (nachfolgend werden solche Gruppen oder Reste auch einfach als "reaktive Reste" bezeichnet), kommen für P¹ und P² insbesondere in Frage:

45



5



-N=C=O, -N=C=S, -O-C≡N, -COOH, -OH oder -NH₂,

- 10 wobei die Reste R¹ bis R³ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl bedeuten.

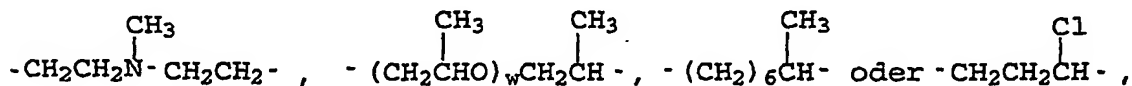
Als polymerisierbare Gruppe für P¹ und P² ist insbesondere der
15 Acrylat-, Methacrylat- sowie der Vinylrest hervorzuheben.

-
- bis Y⁴ und B¹, B² aufgeführten Gruppen -CO-N(R)-, -(R)N-CO-,
-O-CO-N(R)-, -(R)N-CO-O- und -(R)N-CO-N(R)- kommen Methyl, Ethyl,
20 n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl in Betracht. Sofern in einer der Einheiten Y¹ bis Y⁴ und B¹, B² ein oder zwei Reste R vorliegen, können gegebenenfalls in den übrigen Einheiten vorhandene Reste R gleich oder verschieden
sein. Eben solches gilt für den Fall, dass in einer Einheit zwei
25 Reste R vorliegen.

- Als Spacer A¹ und A² kommen alle dem Fachmann für diesen Zweck bekannten Gruppen in Betracht. Die Spacer enthalten in der Regel ein bis 30, vorzugsweise ein bis 12, besonders bevorzugt ein bis
30 sechs Kohlenstoffatome und bestehen aus vorwiegend linearen aliphatischen Gruppen. Sie können in der Kette, z.B. durch nicht benachbarte Sauerstoff- oder Schwefelatome oder Imino- oder Alkyliminogruppen, wie beispielsweise Methyliminogruppen, unterbrochen sein. Als Substituenten für die Spacerkette kommen Fluor, Chlor,
35 Brom, Cyan, Methyl und Ethyl in Betracht.

Repräsentative Spacer sind beispielsweise:

- 40 -(CH₂)_u-, -(CH₂CH₂O)_vCH₂CH₂-, -CH₂CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-,



45

wobei u, v und w ganzzahlige Werte annehmen und u für 1 bis 30, vorzugsweise 1 bis 12, v für 1 bis 14, vorzugsweise 1 bis 5, und w für 1 bis 9, vorzugsweise 1 bis 3, steht.

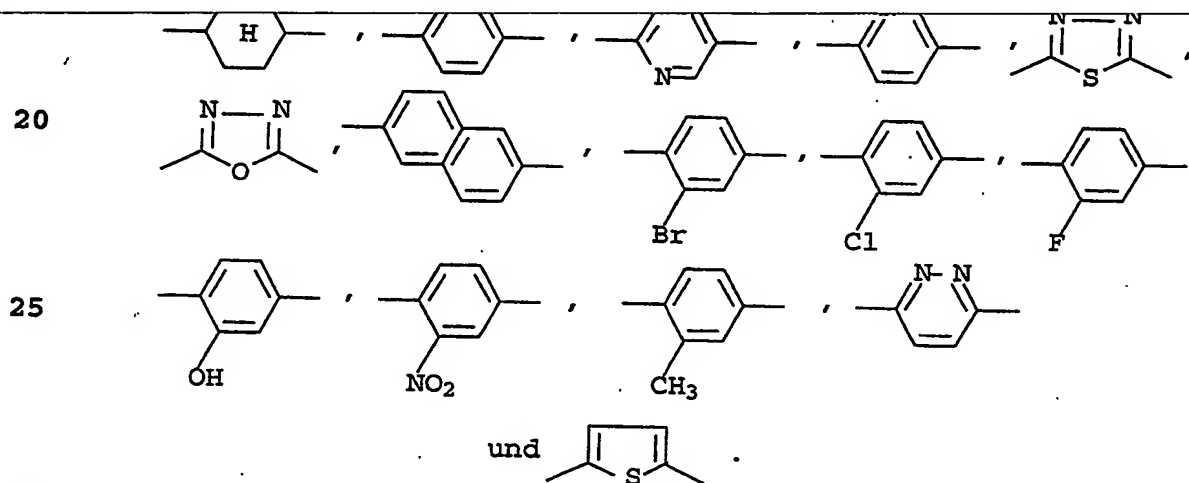
5 Bevorzugte Spacer sind Ethylen, Propylen, n-Butylen, n-Pentylen und n-Hexylen.

Bei den Resten T¹ bis T⁴ handelt es sich um Ringsysteme, welche durch Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Formyl, Nitro,

10 C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Alkoxy, C₁-C₂₀-Alkoxycarbonyl, C₁-C₂₀-Mono-alkylaminocarbonyl, C₁-C₂₀-Alkylcarbonyl, C₁-C₂₀-Alkylcarbonyloxy oder C₁-C₂₀-Alkylcarbonylamino substituiert sein können.

Bevorzugte Reste T¹ bis T⁴ sind:

15



30

Sofern die reaktiven Reste P¹ und/oder P² unter den Umsetzungsbedingungen nicht stabil sind, kann auch von Edukten

P^{1'}-Y¹-(A¹-Y³)_m-(T¹-B¹)_m-T³-Hal und/oder

35

H-C≡C-T⁴-(B²-T²)_n-(Y⁴-A²)_n-Y²-P^{2'}

ausgegangen werden, in welchen die Reste P^{1'} und/oder P^{2'} unter den Umsetzungsbedingungen stabile Vorläufergruppen bezeichnen,

40 wobei letztere dann in einem Folgeschritt zu den entsprechenden reaktiven Resten P¹ und/oder P² umgesetzt oder durch diese substituiert werden können.

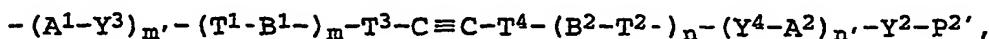
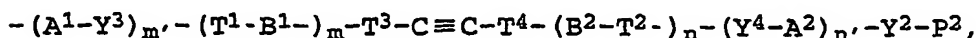
Somit sind beispielsweise Verbindungen, welche dem Aufbau

45

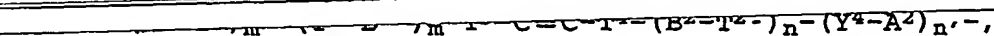
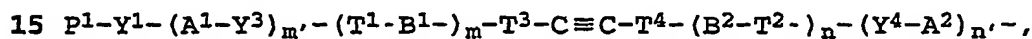
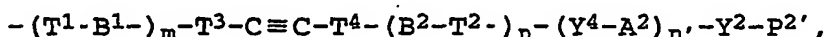
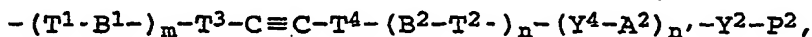
P^{1'}-Y¹-(A¹-Y³)_m-(T¹-B¹)_m-T³-C≡C-T⁴-(B²-T²)_n-(Y⁴-A²)_n-Y²-P^{2'}

entsprechen, als direkte Produkte des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens anzusehen.

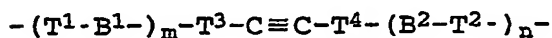
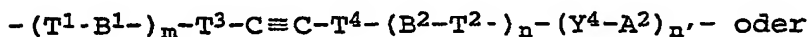
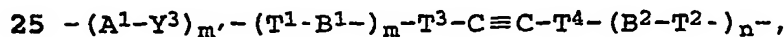
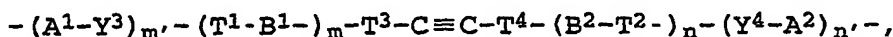
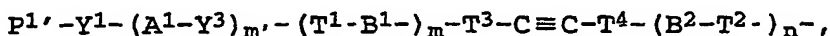
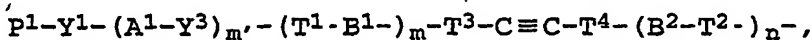
Aufgrund retrosynthetischer Überlegungen kann es auch sinnvoll 5 sein, den Fragmenten



10



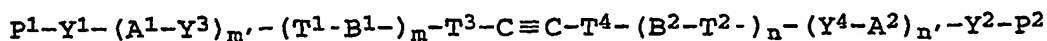
20



30

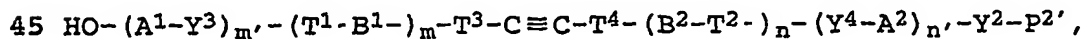
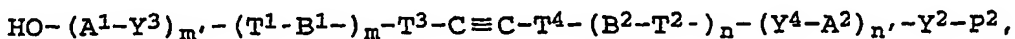
entsprechende Alkinverbindungen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herzustellen, und diese dann in einem oder mehreren Folgeschritten mit den entsprechenden komplementären Verbindungen in die Zielverbindungen

35

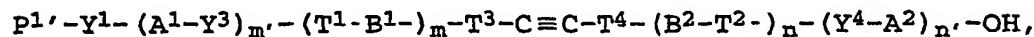
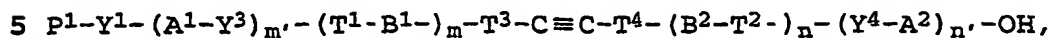
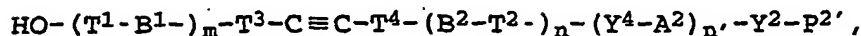
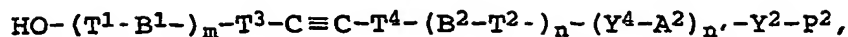


zu überführen.

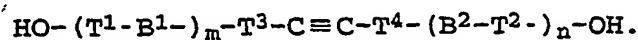
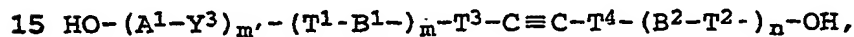
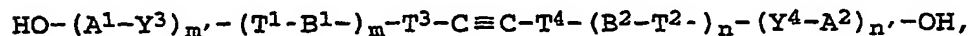
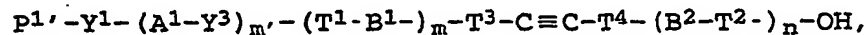
40 Den zuvor gezeigten Fragmenten entsprechen dann beispielsweise Verbindungen wie



9



10



20

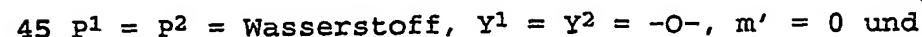
Gemäß der Definition der Reste X und Y in den Formeln IIa und IIb kommen den Variablen in den aufgeführten Verbindungen, entsprechend der Abfolge ihrer Nennung, die Bedeutungen



30



40



10

$p^1 = p^2 = \text{Wasserstoff}$, $y^1 = y^2 = -O-$, $m' = n' = 0$

zu.

5 Weiter kann anstelle der Hydroxy- beispielsweise auch eine Carboxylgruppe ($p^1 = \text{Wasserstoff}$ und $y^1 = -OCO-$ und/oder $p^2 = \text{Wasserstoff}$ und $y^2 = -COO-$) vorliegen. Bei den difunktionellen Verbindungen können desweiteren sowohl Hydroxy- als auch Carboxylgruppen zugegen sein.

10

Diese beispielhaft aufgeführten Hydroxy- bzw. Carbonsäure- bzw. Hydroxy/Carbonsäure-Verbindungen sind wiederum als direkte Produkte des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens anzusehen.

15 Die Edukte der Formeln Ia und Ib werden üblicherweise im Molverhältnis von 2:1 bis 1:2 zusammen mit dem

~~Verfahren~~ und der mindestens einen Base im inerten Lösungsmittel gelöst. Die Herstellung der Lösung erfolgt im Normalfall bei Raumtemperatur, kann jedoch im Einzelfall auch bei darüber oder
20 darunter liegender Temperatur stattfinden.

Die Temperatur bei der eigentlichen Umsetzung unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung ist unkritisch. Üblicherweise findet die Umsetzung bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels statt.
25

Als Lösungsmittel wird vorzugsweise Dimethylformamid ("DMF"), N-Methylpyrrolidon ("NMP") oder auch eine Mischung aus beiden verwendet. Besonders bevorzugt verwendet man im erfindungsgemäßen
30 Verfahren DMF als Lösungsmittel (bzw. als Suspendiermittel).

Als mindestens eine Base kommt vorzugsweise eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkalicarbonaten, Alkaliphosphaten und Tri(C₁-C₄-alkyl)aminen in Frage, wobei die Alkalicarbonate hervorzuheben sind.
35

Die Gruppe der geeigneten Basen umfasst insbesondere Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Trimethyl-, Triethyl- und Triisopropylamin.

40

Besonders bevorzugt verwendet man Kaliumcarbonat.

Im Einzelfall kann auch die Zugabe von Kaliumiodid vorteilhaft für die Umsetzung sein. Ob ein solcher positiver Effekt zu verzeichnen ist und in welchen Mengen das Kaliumiodid gegebenenfalls
45

zugegeben werden muss, lässt sich dabei leicht durch Vorversuche ermitteln.

Die Leistung der verwendeten Mikrowellenstrahlungsquelle liegt
5 üblicherweise bei einigen zehn bis einigen hundert Watt und ist dem Volumen des Reaktionsansatzes anzupassen. Die geeignete Dimensionierung der Strahlungsquelle ist dem Fachmann üblicherweise bekannt und/oder lässt sich durch Vorversuche leicht ermitteln.

10 Die Aufarbeitung und Reinigung der erhaltenen Alkinverbindungen erfolgt nach üblichen Methoden der organischen Synthese.

Beispiele:

15 Für die nachfolgend beschriebenen Versuche wurden verwendet:

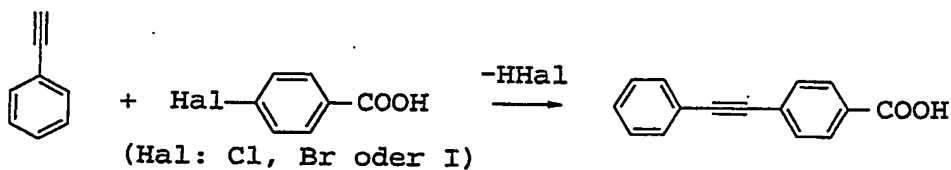
	Substanz	Bezugsquelle	Reinheit
20	4-Chlorbenzoesäure	Fa. Acros	>99%
	4-Brombenzoesäure	Fa. Merck	>99%
	4-Iodbenzoesäure	Fa. EMKA-Chemie	>99%
	Phenylacetylen	Fa. Aldrich	>98%
25	Kupfer(I)iodid	Fa. Merck	>99%
	Triphenylphosphin	Fa. Merck	>99%
	Kaliumcarbonat (gemahlen)	Fa. Merck	>99,9%
	Dimethylformamid ("DMF")	Fa. BASF	>99%
	Kaliumiodid	Fa. J.T.Baker	>99%

30

Versuchsdurchführung:

Allgemeine Reaktionsgleichung:

35



40

5 mmol 4-Halogenbenzoesäure (Halogen: Chlor, Brom oder Iod), 7,5 mmol Phenylacetylen, 0,5 mmol Kupfer(I)iodid, 1,0 mmol Triphenylphosphin, 7,5 mmol Kaliumcarbonat und 10 ml DMF wurden unter Argonatmosphäre in einem mit Magnetührer versehenen 100-ml-Vierhalskolben vorgelegt, innerhalb von 5 min auf eine Temperatur von
45 155°C erhitzt und für die Dauer von 20 min bei Rückfluss der maximalen Strahlungsleistung eines Mikrowellengeräts (MLS-Ethos 1600;

12

ungepulst; Megatronfrequenz 2450 MHz; maximale Leistung 375 W) ausgesetzt.

Zur Aufarbeitung wurde der Feststoff (im Wesentlichen Kaliumcarbonat) abfiltriert, mit 100 ml Dichlormethan nachgewaschen und die erhaltene Lösung dreimal mit je 50 ml einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Es erfolgte Trocknung der Dichlormethan-Lösung über Natriumsulfat und abschließende Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer.

10

Zu Vergleichszwecken wurden auch Versuche unter Zugabe von 0,5 mmol Kaliumiodid durchgeführt. Die Mengen der übrigen eingesetzten Substanzen blieben unverändert; ebenso erfolgte die Versuchsführung und Aufarbeitung völlig analog zum vorher Beschriebenen.

15

Ergebnisse:

Die Versuchsergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

20

Beispiel	Ausbeute (% d.Th.)	Kaliumiodid- zugabe	4-Halogen- benzoesäure Halogen=
1 (Vergleich)	33,0	-	I
2	74,4	-	Cl
3	56,5	+	Cl
4	54,5	-	Br
5	38,6	+	Br

25

30

Im Falle der Verwendung von 4-Iodbenzoesäure (Beispiel 1 (Vergleich)) wurde die mit Abstand geringste Ausbeute, im Falle der Verwendung von 4-Brom- und insbesondere 4-Chlorbenzoesäure (Beispiele 4 und 5 bzw. 2 und 3) wurden dagegen deutlich höhere Ausbeuten an gewünschter Zielverbindung erhalten. In den hier durchgeführten Versuchen wurde bei Zusatz von Kaliumiodid (Beispiele 3 und 5) eine Verschlechterung gegenüber der Kaliumiodid-freien Versuchsführung (Beispiele 2 und 4) festgestellt. Denkbar ist jedoch, dass im Einzelfall die Zugabe von Kaliumiodid eine vorteilhafte Wirkung mit sich bringen kann.

35

40

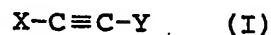
45

Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen

Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen der Formel I

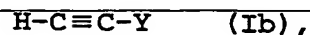


10

durch Umsetzung von organischen Halogenverbindungen der Formel Ia



15 mit organischen terminalen Alkinverbindungen der Formel Ib



wobei X und Y gleiche oder verschiedene organische Reste bedeuten
20 und Hal für Chlor oder Brom steht, in inerten Lösungsmitteln unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung, in Gegenwart mindestens einer Metallverbindung und mindestens einer Base.

25

30

35

40

45

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.